Aus dem Laboratorium (Prof. Dr. F. Holtz) der Chirurgischen Klinik der Charité (Geh. Rat Sauerbruch).

Der Hund ohne Bauchspeichel-, Schild- und Nebenschilddrüse.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin
vorgelegt von

Annemarie Margot Koinzer
aus Norderney.

10. Juni 1938

Druck: Friedr. Prieß' Buchdruckerei, Hamburg-Harburg 1

M 108

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelm-Universität Berlin

Dekan: Prof. Siebeck
Referent: Prof. F. Holtz
Korreferent: Prof. P. Gohrbandt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Ziel meiner Arbeit ist, einen Hund ohne Bauchspeichel-, Schilddrüse und Epithelkörperchen durch vollwertige Substitution am Leben zu erhalten und zu beobachten.

Minkowskis Versuch einer Schild- und Bauchspeicheldrüsenextirpation am gleichen Hunde war für den Autor unübersichtlich, da bei Entfernung der Schilddrüse die Epithelkörperchen unbewußt mit extirpiert und die Ausfallerscheinungen dieser Blutdrüsen nicht als solche erkannt wurden. Die Tiere überlebten die Operation nur 2—3 Tage. Lorand (1904) beobachtete am pankreaslosen Hunde, daß die Glykosurie verschwand, wenn die Schilddrüse unter Schonung der Epithelkörperchen entfernt wurde. Dieser Befund wurde von Eppinger, Falta und Rudinger u. a. dahin berichtigt, daß nur eine Verminderung der Glykosurie durch Thyreoidektomie bewirkt werde (Lebensdauer der Tiere ungefähr 10 Tage). Auf diese antagonistische Wirkung des Schilddrüsenhormons zum Insulin ist vielfach hingewiesen worden, z. B. von Pirera, Friedmann und Gottesmann, Bodansky, Ducheneau, Burn und Marks. Diese Tatsache kann aber in der Therapie des Diabetes mellitus nicht verwertet werden (Russel-Wilder). Auf den Einfluß der Epithelkörperchen zum Kohlehydratstoffwechsel haben Eppinger, Falta und Rudinger zuerst hingewiesen; nach gleichzeitiger Epithelkörperchen- und Pankreasextirpation beobachteten sie stärkere Zuckerausscheidung als nach Pankreasextirpation allein. Dieser Befund wurde von denen bestätigt, die, meist unbeabsichtigt, die Epithelkörperchen mit entfernt hatten (u. a. Hirsch, Underhill und Saiki). Nach Eppinger, Falta und Rudinger wirkt das Hormon der Epithelkörperchen im gleichen Sinne wie das Insulin auf den Zuckerstoffwechsel. Dieser Befund konnte in neuester Zeit bestätigt werden; durch Nebenschilddrüsenhormon soll der Blutzuckerspiegel des normalen Menschen um 10 bis 60% gesenkt werden (Ferranini). Die Hyperglykämie des Diabetikers soll sinken, wenn es zur Hypercalcämie kommt (Olmer). Dem gegenüber berichtet Coelko über Hyperglykämie nach Parathormone. Beide Hormone wirken gegensätzlich auf die Wasserretention im Körper, die durch Insulin begünstigt wird, während Epithelkörperchenhormon entwässernd wirkt.

Über die Beziehungen dieser Blutdrüsen untereinander ergab sich mir aus der Literatur folgendes Bild: Das Hormon der Schilddrüse und des Pancreas wirken im Kohlehydrat- und Wasserhaushalt einander entgegengesetzt. Das Epithelkörperchenhormon scheint mit dem Hormon des Pancreas auf den Kohlehydratstoffwechsel gleichsinnig, auf den Wasserstoffwechsel gegensätzlich zu wirken.

Alle Versuche der genannten Autoren haben gemeinsam, daß es nicht gelang, die Tiere nach Extirpation einer oder mehrerer Blutdrüsen länger als 10 Tage am Leben zu erhalten. Waren die Epithelkörperchen mit entfernt worden, trat der Tod schon nach Stunden, spätestens am dritten Tage ein. Erst nach Entdeckung des Insulins war es möglich, pankreaslose Hunde längere Zeit zu erhalten. Macleod als erster berichtet von zwei Hunden, die bei Abschluß seines Berichtes (Sept. 1925) 19 und 22 Monate ohne Pankreas gelebt haben. Er empfiehlt, ein kohlehydratreiches Futter und Insulin zu geben und dem Futter soviel Zucker beizufügen, daß trotz Insulin stets eine geringe Zuckerausscheidung bestehen bleibt. Ohne Zuckerzusatz gehen die pankreaslosen Hunde an Leberverfettung zugrunde, wovon wir uns persönlich überzeugten. Es ist schwierig, nach gelungener Pankreasextirpation die Tiere lange am Leben zu erhalten. Noch 1932 sagt Katsch in einer Arbeit über Pankreasextirpationen, daß pankreaslose Hunde auch nach vollkommen geglückter Operation und trotz Insulin nur kurze Zeit die Operation überleben. Schon Freise hat diese Behauptung für nicht zutreffend erklärt, und meine Hündin ist außer den von Macleod angegebenen Hunden ein weiterer Beweis gegen diese Behauptung. Unbedingte Voraussetzung für die Erhaltung ist die genaue Beobachtung und Pflege dieser Tiere bei Tag und Nacht, und nicht oft genug kann man durch Blutzuckerbestimmungen und Messung der Zuckerausscheidung im Harn sich über den Stand des Stoffwechsels unterrichten. Am pankreaslosen Hunde ist die Entfernung der Schilddrüse mehrfach versucht worden, meist unter Schonung der Epithelkörperchen. Die Ausschaltung der Schilddrüse geschah fast stets in 2 Sitzungen; zuerst wurden die zuführenden Arterien unterbunden, nach ungefähr 7 Tagen dann die Drüse entfernt. Die Tiere gingen wenige Tage nach der Schilddrüsenoperation infolge ihres Diabetes zugrunde. Ein Tier ohne Bauchspeicheldrüse, Schilddrüse und Epithelkörperchen ist noch nicht am Leben erhalten worden.

Eigene Versuchsprotokolle.

Hündin Pilga (Nr. 263).

16. 1. 35. 15 Uhr Pankreasektomie. Danach Einstellung mit Insulin und Traubenzucker, bis das Tier nahezu zuckerfrei war.
27. 2. Mittags Serum-Zucker vor Insulingabe 106 mg%.
Erhält tgl. fortlaufend 24 E Insulin bis zum 11. 3. 35.
Abends Serum-Zucker vor Insulingabe 92 mg%.
28. 2. Morgens Serum-Zucker vor Insulingabe 300 mg%.
7. 3. Ab heute 3 mal tgl. 1 ccm A. T. 10.
11. 3. Serum-Ca-Spiegel 11,8 mg%. Erhält 6 ccm A. T. 10.
12. 3. 8 Uhr: Serum-Ca 11,7 mg%, erhält 10 E Insulin.
10 Uhr: Thyreoparathyreoidektomie.
13. 3. Mittags und abends je 5 ccm A. T. 10.
14. 3. Serum-Ca 9,1 mg%; erhält 7 ccm A. T. 10.
15. 3. Serum-Ca 8,2 mg%; erhält 10 ccm A. T. 10 per os und 5 ccm i. v.
17. 3. Serum-Ca 14,2 mg%.
18. 3. Serum-Ca 14,3 mg%; Serum-Zucker 33 mg%; die durch intravenöse Zufuhr von A. T. 10 bedingte Hypercalcämie wird mit Panhormon bekämpft.
19. 3. Serum-Ca 16,8 mg%; Serum-Zucker 320 mg%.
18. 3. Serum-Ca 10,8 mg%; Serum-Zucker 340 mg%; Harn zuckerfrei; erhält tgl. 8—10 E Insulin.
Es gelang nicht, den Serum-Ca-Spiegel auf normaler Höhe zu halten.
2. 4. Serum-Ca 12,8 mg%.
12. 4. Serum-Ca 8,5 mg%.
15. 4. Serum-Ca 11,5 mg%.
23. 4. Serum-Ca 7,1 mg%; trotz reichlicher A. T. 10-Zufuhr steigt der Serum-Ca-Spiegel nicht an. Nach meinen späteren Erfahrungen wurde das ölige A. T. 10 von dem pancreaslosen Hunde schlecht verdaut.

Ende Mai zeigen sich Ekzeme, Haarausfall und Pyodermieen über dem ganzen Körper; dies wurde als Avitaminose gedeutet.

1. 4. 35. Exitus.

Hündin Lümmel (Nr. 275).

I. Vor Pancreasextirpation.

Hündin Lümmel wurde geboren am 5. 12. 34 von der normalen Hündin Lacta. Lümmel wuchs in der Klinik auf, war ein Dobbermann-Bastard. Gewicht am 12. 4. 35: 8,6 kg.

II. Nach Pancreasextirpation.

Bei pancreaslosen Hunden sind im Verlauf weniger Stunden starke Schwankungen des Blutzuckers möglich. Ich begnügte mich deshalb nicht mit einmaliger Fütterung. Lümmel wurde nach Pancreasextirpation regelmäßig nach folgendem Plan behandelt:

8 Uhr Insulin, Mischfutter, Traubenzuckerlösung.
15 Uhr Insulin, Futter, Trinkwasser.
22 Uhr Insulin, Futter, wenig oder kein Trinkwasser.
Jedes Futter setzte sich zusammen aus:

ca. 1000 g Mischfutter
50 g gekochtes mageres Fleisch
30 g Knochenschrot
1 Teelöffel Pancreon
oder 50 g Pancreassubstanz.

Ein besonderes Futter wurde nicht gegeben, vielmehr lag mir daran, dieselbe Kost zu reichen, wie sie auch andere Hunde erhielten; der Unterschied lag nur in dreimaliger Fütterung und den angegebenen Zusätzen. Beachtenswert ist dabei, daß Lümmel 3 kg Naßgewicht pro Tag fraß bei einem Eigengewicht von 12—14 kg. Das Mischfutter bestand aus Resten der Hauptküche der Klinik (fettarm, Kartoffeln, Gemüse, Suppenreste, wenig Fleisch). Das zugesetzte, magere Fleisch war Ochsenherz, das kleingeschnitten mit Wasser und etwas Kochsalz gekocht wurde. Bis zum Zeitpunkt der Thyreoparathyreoidektomie hatte Lümmel im allgemeinen stets ausgefressen.

Pankreon war auf die Dauer zu teuer. Deshalb wurde rohes Rinderpankreas vom Schlachthof verwandt, das sich gut 4 Tage auf Eis aufbewahren ließ. Der Kot eines pankreaslosen Hundes ist voluminös, lehmig, von gelblicher Farbe und sehr stinkend. Durch Ersatzpräparate der äußeren Sekretion des Pankreas soll fast normales Aussehen des Kotes erstrebt werden. Der Kot ist deswegen immer wieder auf Aussehen und Fettgehalt zu prüfen. Danach richtet sich die notwendige Menge Pankreassubstanz. Für Lümmel waren 50 g = 1 gehäufter Eßlöffel für ein Futter ausreichend. Die Pankreassubstanz hat sich in Anwendung und Wirkung gut bewährt. Die entsprechende Menge Pankreon ist 1 gehäufter Teelöffel.

Das Insulin wurde nach der Zuckerausscheidung durch den Harn dosiert. Das Tier erhiet dreimal tgl. Futter; entsprechend der Fütterungszeiten wurde der Harn gesammelt, der von Beginn der Fütterung bis zum Zeitpunkt vor der nächsten Fütterung

gelassen wurde. Für die Werte der Ausscheidung muß berücksichtigt werden, daß sie nicht ganz dem täglichen Lauf entsprachen, da der Hund zum Auffangen des Harns sich 24 Std. in einem Käfig befindet, also Ruhe hat, während er sonst frei herumläuft. Bewegung bewirkt erfahrungsgemäß Herabsetzung der Blutzuckerwerte und der Zuckerausscheidung. Bei der Einstellung mit Insulin wurde, entsprechend der Beobachtung von Macleod, darauf gesehen, daß stets eine geringe Zuckerausscheidung bestehen blieb.

Insulin wurde dreimal tgl. direkt vor der Mahlzeit injiziert. Morgens mußte die Hündin die größte Dosis erhalten (z. B. bei 28 E pro die 12 E, 8 E, 8 E.), da neben dem Futter noch die Traubenzuckerlösung (Dextropur) gegeben wurde, die ich unter Berücksichtigung der 10% Kristallwasser herstellte. Das Lösungsmittel des Traubenzuckers war Leitungswasser. Lümmel erhielt diese Lösung, weil Traubenzucker ein Nahrungsmittel ist, das unverändert und unabhängig von Verdauungsfermenten resorbiert und dann von der Leber verwertet werden kann. Alle unsere Hunde tranken diese Zuckerlösung gern (Leberschutztherapie!).

Ab November 33 erhielt Lümmel 5—10 Bilival-Tabletten pro Woche (Boehringer, Sohn A. G.). Durch den Lezithingehalt des Bilival soll angeblich eine weitere Leberschutzwirkung bei Diabetikern ausgeübt werden.

Außerdem erhielt Lümmel regelmäßig (zuerst vierteljährlich, später alle 4 Wochen) subkutan die Vitamine B_1, B_2, und C; per oral A und D in Form von Lebertran alle 8 Tage 5 ccm, um jeder Schädigung der Widerstandsfähigkeit des Organismus durch Avitaminosen zu begegnen.

Die Hündin wurde von mir persönlich und meinem Mitarbeiter König mit größter Sorgfalt betreut. Wir sorgten für stete Sauberkeit und Temperatur des Stalles und genaues Einhalten der Zeiten.

Über unsere Methodik der Pankreasextirpation beim Hunde hat Freise (Diss. Berlin 1933) berichtet.

11. 6. 33. Pankreasextirpation: Morphium-Äther-Narkose, medialer Bauchschnitt, Aufsuchen und sorgfältiges Abpräparieren des gesamten Pankreas unter Schonung der Dünndarmgefäße. Schichtweise Naht und starker Zirkulationsverband.

12. 6. Dreimal tgl. je 2 E Insulin; tgl. 100 ccm einer 40%igen Dextropur-Lösung.

17. 6. Insulin weiter wie bisher, erstmalig Fleisch, Kartoffeln, Gemüse; zu jedem Fressen ein Teelöffel Pankreonpulver. Befinden gut.

21. 6. Küchenmischfutter dreimal 100 g mit je 1 Teelöffel Pankreonpulver, Insulin wie bisher; Befinden gut, Wunde heilt primär.

25.—26. 6. In 24 Std. Zuckerausscheidung im Harn 95 g.

27. 6. Erhält ab heute 28 E Insulin.

25. 7. Erste Hypoglykämie; Serum-Zucker 39 mg%; typisches Verhalten: steifbeinig, steht nicht allein, lehnt sich an die Wand, wird teilnahmslos, fällt um und wird von Krämpfen geschüttelt. Auf 12 ccm 40%iger Traubenzuckerlösung i. v. erfolgt spontane Besserung.

3.—4. 8. Im Harn keine nachweisbare Glykose. Insulin bleibt unverändert.

Weiterhin Behandlung nach oben dargelegten Grundsätzen.

Im Oktober 1935 war Lümmel so eingestellt, daß sie bei einem durchschnittlichen Gewicht von 14 kg, dem angegebenen Futter und 36 E Insulin eine Zuckerausscheidung von 15 g in 24 Std. durch den Harn hatte. Die Nüchtern-Serum-Zuckerwerte (um 8 Uhr) schwankten zwischen 120 und 400 mg%.

Im November 35 bis zum Februar 36 änderte sich nichts an diesem Zustand und es wurden an Lümmel bei bestem Befinden Insulin-Versuche gemacht, die in einer späteren Arbeit besprochen werden sollen.

III. Nach Thyreoparathyreoidektomie.

Ab 19. 2. 36 wurde Lümmel auf die zweite Operation vorbereitet. Um einem bald nach der Operation zu erwartenden akuten tetanischen Anfall vorzubeugen, gab ich 2 Tage vor der Operation 10 ccm A. T. 10. Bis zum 20. 2. 36 normales Futter mit 36 E Insulin pro die.

21. 2. 36. 7.30 Uhr 100 ccm Traubenzuckerlösung per os, 8 E Insulin, kein Futter. Serum-Ca 9,8 mg%.
10.30 Uhr 3 ccm Morph. hydrochl. 4%ig subkt. Äthernarkose.
11.20—11.50 Uhr Thyreoparathyreoidektomie:
medialer Halsschnitt, stumpfe Durchtrennung der vorderen Halsmuskeln, Aufsuchen und Fassen der Schild-

drüse erst rechts, dann links; Aufsuchen der zuführenden Gefäße und Unterbindung dicht a. d. Karotis. Entfernung der Thyreoidea mit möglichst viel anliegendem Bindegewebe, um auch die darin verstreut liegenden Epithelkörperchen zu fassen, Blutstillung, sorgfältige Naht, Verband.

12.05 Uhr, 5 ccm Chinin-Campher subkt.
17.00 Uhr, 5 E Insulin und etwas Traubenzuckerlösung. Mein Bestreben war, durch wenig Insulin einem hypoglykämischen Koma vorzubeugen.

22. 2. 36. Serum-Ca 8,8 mg%, also schon unter der Norm; Lümmel fraß bereits wieder das übliche Futter; Befinden sehr gut. 22 E Insulin, 5 ccm A. T. 10.

	Serum-Zucker mg%	Ins.-E. p. d.	Serum-Ca mg%	A. T. 10 ccm	
23. 2.	430	20	7,8	2,0 + 5 ccm Vogan	
24. 2.	360	22	9,2	—	
25. 2.	330	26	11,2	—	
26. 2.	220	24	9,1	—	
27. 2.	400	26	8,2	2,0	
28. 2.	360	26	8,3	—	
29. 2.	260	26	8,4	1,0	Schilddrüsenpulver
1. 3.	—	26	9,5	—	
4. 3.	600	28	7,0	1,0	
9. 3.	188	26	9,0	—	
11. 3.	600	28	8,3	2,0	
16. 3.	330	28	8,3	2,0	Ausscheidung: 23 g

Vom 4. 3. 36 ab waren 28 E Insulin gegenüber 36 E vor der Operation ausreichend, die Blutzuckerkurve dem normalen Stande anzugleichen. März-April 36. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte schwankten um 320 mg%. In 24 Std. hatte sich die Zuckerausscheidung am 24. 4. 36 auf 72 g erhöht; darauf wurden vom 26. 4. 36 ab tgl. 38 E Insulin — also 2 E mehr als vor der Operation — gegeben. Über die Serum-Ca-Werte s. u. in der Besprechung.

IV. Endometritis.

Eine wesentliche Änderung trat mit dem 1. 5. 36 ein. Lümmels Bewegungen waren nicht mehr so lebendig, sie lief steifbeinig und zeigte sich teilnahmslos. Um einer eventuellen Infektionskrankheit vorzubeugen, gab ich 2 ccm Chin.-Campher.

2. 5. 36 Serum-Ca 6,9 mg%, Serum-Zucker 200 mg%. Verschlechterung des Befindens, Zuckungen und Schwirren über dem ganzen Körper. Zwei intravenöse Injektionen von je 20 ccm Calcium-Sandoz bewirken eine Erhöhung des Ca-Spiegels, aber keine Besserung des Gesamtzustandes.

3. 5. 36. Serum-Ca 9,2 mg%, Serum-Zucker 125 mg%. Um den Ca-Spiegel auf normaler Höhe zu erhalten, erhielt Lümmel neben den intravenösen Ca-Gaben noch erhebliche Mengen A. T. 10 per os und 2 ccm Parathormone subkt. Um weiteres Absinken des Zuckerspiegels zu verhüten, Herabsetzen des Insulins.

10 Uhr: Plötzlich eitriger Ausfluß von geblich-roter Farbe aus der Vagina, der sich stündlich vermehrte.

Abstrich: Viele Leukozyten, viel Schleim, keine Bakterien. Ein zwei Tage später an das Hygienische Institut eingesandter Ausstrich brachte folgendes Ergebnis: „Aus dem eingesandten Eiter konnten reichlich Bakt. coli commune und spärlich Streptococcen ohne Hämolysierungsvermögen gezüchtet werden."

Puls 160, Temperatur 41°; die Mammaleiste war stark geschwollen. Der Kot hatte normale Farbe und Konsistenz, keine Auflagerungen. Urin klar, kein Sediment.

Bei einer Vorstellung in der Tierärztlichen Hochschule am 9. 5. 36 wurde meine Diagnose Endometritis bestätigt. Tag und Nacht wurden Lümmel Traubenzucker und kleine Futtermengen zugeführt; sie war schlaff, lag meist ohne Teilnahme am äußeren Geschehen am Boden. Das Bild änderte sich nicht wesentlich während der folgenden Tage.

6. 5. 36. Serum-Ca 11,0 mg%; Serum-Zucker 300 mg%; Puls 110, Temperatur um 38°.

9. 5. Auf die geschwollene Mammaleiste Jod-Campfer-Salbe, innerlich Extr. secalis cornuti fluid., zweimal tgl. 15 Tr. per os. Zuerst verstärkte sich der Ausfluß, das Befinden besserte sich aber langsam.

11. 5. Die Hündin frißt wieder selbst. Die Ersatztherapie der fehlenden Drüsen wird wieder regelmäßig mit etwa den gleichen Dosen wie vorher weiter betrieben.

Durch diesen Infekt wurde auch die Gewichtskurve stark beeinflußt; tiefster Stand am 3. 3. 36 mit 14,3 kg, also 1 kg unter dem vorherigen Durchschnitt.

3. 6. 36. Kein Ausfluß mehr.

8. 6. 36. Absetzen der Medikamente: Befinden gut, Gewichtszunahme. Bei täglicher A. T. 10-Dosierung von 0,65 ccm blieb der Ca-Wert um 10,3 mg%, der Nüchtern-Blutzucker-Wert bei 38 E um 100 mg%. Das Gewicht stieg auf durchschnittlich 16 kg.

Ein genaues Bild des jetzigen Zustandes erhielt ich durch eine Zuckerkurve über 24 Std.:

9. 6. 36.	8	Uhr:	Serum-Zucker	100	mg%,	übliches Futter u. Traubenzucker, 14 E Insulin.
	9	„	„	320	„	
	12	„	„	193	„	
	15	„	„	130	„	; Futter, 12 E Insulin, Uringlaswechsel.
	16	„	„	170	„	
	19	„	„	90	„	
	22	„	„	85	„	; Futter, 12 E Insulin, Uringlaswechsel.
16. 6.	3	„	„	250	„	
	8	„	„	155	„	

Das Ergebnis dieses Versuches läßt auf ein gutes Stoffwechselgleichgewicht schließen: Zuckerausscheidung durch den Harn 28 g.

Nun wurden eine Reihe von Stoffwechselversuchen, die bereits vor der Thyreoparathyreoidektomie durchgeführt waren, wiederholt (Juni bis Juli 1936).

12. 7. 36. Morgens war Lümmel lustig und lebendig wie sonst.

12 Uhr: Lümmel fällt um, bekommt heftige Krämpfe unter Bewußtseinsverlust, sie wird steifbeinig. Im Liegen geht Urin ab. Eine Intravenöse Calcium-Injektion brachte keine Besserung, auf Traubenzucker s. c. und per os langsame Erholung. Erst gegen Abend erschien Lümmel wieder ganz hergestellt. Derartige Anfälle wiederholten sich in den nächsten drei Wochen öfter, stets um dieselbe Zeit gegen Mittag.

18. 7. 36. Während des Anfalls entnommenes Blut enthält Serum-Ca 10,8 mg, Serum-Zucker 30 mg%. Es handelt sich also um eine Hypoglykämie; bei allen 24 Std.-Zuckerkurven war mir aufgefallen, daß um 12 Uhr fast stets ein Tiefstand des Blutzuckers gemessen wurde. Außerdem lagen die Nüchtern-Zuckerwerte in

jener Zeit fast ausschließlich um 100 mg%. Als sich nochmals solche Zustände durch das oben beschriebene Verhalten der Hündin anmeldeten, gab ich rechtzeitig Traubenzucker per os, und dies allein genügte zur Vermeidung der Anfälle. Künftig begnügte ich mich dann nicht mehr mit dreimaliger Fütterung am Tage, sondern ließ die Hündin wegen ihres wechselvollen Befindens, so oft sie es verlangte, zum Futter.

V. Läufigkeit und Ende.

15. 7. 36. 8 Uhr Serum-Zucker 60 mg%
25. 7. 36. 8 „ „ „ 50 „ (25 g Zuckerausscheidung)
28. 7. 36. 8 „ „ „ 50 „
30. 7. 36. 8 „ „ „ 130 „

Das Auftreten der geschilderten hypoglykämischen Zustände, die verhältnismäßig niedrigen Nüchtern-Blutzuckerwerte (s. o.), eine Ausscheidung von 25 g in 24 Std. deuteten eine allgemeine Störung der Stoffwechsellage an. Oft war Lümmel ganz appetitlos und wollte sich auch nicht füttern lassen. Das notwendige Insulin wurde jetzt der Futtermenge angepaßt. Der Serum-Calcium-Spiegel sank von 10.8 mg% am 18. 7. auf 8.0 mg% am 28. 7. Die letzte Läufigkeit war bei Lümmel Ende Januar 1936 beobachtet worden. Der Termin der Läufigkeit stand bevor.

24.—28. 7. Abgang von glasigem Schleim aus der Vagina.

30. 7. Erstmalig Blutcoagula zwischen den geschwollenen Labien. Vom Eintritt dieses Ereignisses an erging es Lümmel wesentlich besser. Dennoch blieb ich bei der niedrigen Insulindosierung, da ich Lümmel zum Decken fortgeben wollte. Die Gefahr einer vorübergehenden Hyperglykämie erschien unbedenklicher als eine plötzliche Hypoglykämie. Am 1. 8. 36 gab ich sie in einen Zwinger. Die Hündin erhielt 10 E Insulin p. d., eine Hypoglykämie war nicht zu befürchten und die Hyperglykämie wurde durch die starke Bewegung und Aufregung der Hündin gemildert. Ich kontrollierte nur die Ca-Werte, die weiterhin trotz vorübergehend verstärkter A. T. 10-Dosierung beträchtlich absanken.

3. 8.36. Serum-Ca 7,0 mg%, keinerlei tetanische Symptome, trotzdem 10 ccm Ca-Sandoz i. v. Der Deckakt war, so weit es sich beobachten ließ, mehrfach wunschgemäß vollzogen und mit Aufhören der Läufigkeit nach nicht ganz einer Woche besserten sich wieder die Ca-Werte.

5. 8. 36. Serum-Ca 8,6 mg%, Serum-Zucker 330 mg%; während des August 36 erhielt Lümmel 20 bis 26 E Insulin und 0,6 A. T. 10 p. d.

12. 8. 36. Serum-Ca 11,4 mg%.

19. 8. 36. Serum-Zucker 337 mg%.

21. 8. 36. Serum-Ca 8,7 mg%. Das allgemeine Befinden war sehr gut bis zum 22. 8. 36. Abends lag Lümmel sehr ruhig.

23. 8. 36. Die Hündin verweigert jegliches Futter; dauerndes Würgen, füttere ich sie, erfolgt jedesmal Erbrechen nach ca. 4 Std. Der ganze Körper schüttelt sich wie bei einem Schüttelfrost. Intravenöse Calciuminjektionen bringen nur unwesentliche Besserung. Auch Traubenzuckerzufuhr brachte keine Linderung.

24. 8. 36. Alles scheint wieder gut, Lümmel war lustig und munter.
26. 8. 36. Serum-Ca 10,6 mg%, Serum-Zucker 320 mg%. Der Zustand verschlechterte sich plötzlich. Ich glaubte, alle Erscheinungen auf die vermutete Schwangerschaft zurückführen zu dürfen. Auffällig war, daß der Leib in den ersten Wochen der vermuteten Schwangerschaft ungewöhnlich stark an Umfang zunahm.
29. 8. Serum-Ca 9,0; Serum-Zucker 400 mg%.

3. 9. 36. Serum-Ca 11,2 mg%; ich dachte an ein erneutes Aufflackern der Endometritis, vermißte aber jeden Ausfluß, abgesehen von vereinzelten Tagen, an denen sich ganz wenig Ausfluß zeigte. Zunehmende Kreislaufschwäche, kalte Extremitäten. 1 ccm Cardiazol, leichte Besserung für 24 Std., aber weiterhin verweigert Lümmel die Nahrungsaufnahme.

5. 9. 36. Serum-Ca 10,2 mg%, Serum-Zucker 110 mg%. Sehr reichlich eitriger Ausfluß, vermischt mit Blutkoagula. Der Leib war nicht nur dick, sondern sehr aufgetrieben, die Mammaleiste wieder stark geschwollen.

6.—8. 9. 36. An Lümmels schlechtem Zustand hat sich nichts mehr geändert. Einige Male noch spontane Nahrungsaufnahme. Das Tier macht einen sehr kranken Eindruck.

9. 9. 36. Der Zustand wird hoffnungslos. Lümmel spielt nicht mehr, wie sonst, mit den anderen Hunden, sondern liegt völlig ermattet im Stall, Schaum an der Schnauze und um sie herum an dem Boden; völlig apathische Haltung, schwache Atmung, oberflächlicher, frequenter Puls; die linke Vorderpfote hing ohne jeden Muskeltonus schlaff herab, medial in Höhe des Humerus zeigte das Fell mehrere Ulcerationen der Haut, die sehr stark sezernierten. Lümmel trank etwas Traubenzuckerlösung, erbrach jedoch nach wenigen Minuten unter heftigem Würgen. Die Nacht über lag Lümmel ruhig, schnaufende Atmung, weiter starker Ausfluß aus der Vagina und viel Sekret aus den Wunden der linken Vorderpfote. Gegen Morgen begann heftigstes Würgen

von schmutzig aussehendem Schleim; Lümmel hatte offenbar große Schmerzen, denn beim Würgen krümmte und krampfte sich ihr ganzer Körper. Mehrmals Kotabgang.

10. 9. 36. Exitus um 7 Uhr.

Sektion: Jedes Horn des Uterus hatte einen Durchmesser von 3 cm, die Länge jedes Horns betrug 25 cm. Der Uterus war prall gefüllt mit Eiter. Linke Vorderpfote: die Muskulatur sieht graurot aus. Die Muskeln waren nicht mehr festes Gewebe, keine Starre, wie an den übrigen Gliedmaßen zur Zeit der Sektion. An dieser Stelle waren die Muskeln weich und zerfließlich, in Auflösung begriffen. Milz: typisch septische Milz.

Übriger Befund: An der Bauchwand eine gut verheilte Narbe. Magen und Darm wenig gefüllt, im Magen etwas Schaum. Der Darm dort, wo das Pankreas gewesen war, völlig ohne pathologischen Befund. Das Netz war durch einige Stränge mit der Bauchwand verwachsen, in der Narbengegend reichlich Gefäße. Die Leber ist trotz des lang bestehenden Diabetes ganz normal. Niere o. B. Am Hals ebenfalls gut verheilte Narbe, es fallen jedoch die außerordentlich prall gefüllten Vv. jugulares auf, die auf beiden Seiten ungefähr Klein- Fingerstärke haben. Thorax, Herz und Lunge o. B.

Werte des Exitus-Serums: Serum-Ca 9,6 mg%, Serum-Zucker 60 mg%.

Diagnose: Hochgradige eitrige Endometritis, beginnende Sepsis. Keine Schwangerschaft.

Besprechung.

Der erste Eingriff an dem noch jungen Hunde war die Pankreas-Extirpation (11. 6. 35), die das Tier ein Jahr und 3 Monate überlebt hat.

Am 22. 1. 36 betrug die Zuckerausscheidung durch den Harn an einem Versuchstage ohne Insulin 162 g. Geht man von der Berechnung aus, daß für je 2 ausgeschiedene g Zucker 1 E Insulin notwendig sei, müßte ich ca. 80 E pro die geben; eine Toleranz besteht ja bei einem pankreaslosen Hunde nicht. Es waren aber 36 E vollkommen ausreichend (4 Monate nach der Pankreas-Extirpation), den Hund nahezu zuckerfrei zu machen. Das Insulin ist demnach nicht allein verantwortlich für die Assimilation des Traubenzuckers.

Durch Mischkost, viel Traubenzucker verbunden mit Insulin und durch viel Bewegung, die ich der Hündin auf alle nur mög-

liche Weise verschaffte, war ich in der Lage, den bestehenden Diabetes mellitus äußerst günstig zu beeinflussen und den Gesamtzustand des Tieres so zu gestalten, daß es prächtig gedieh und an Gewicht beständig zunahm.

Die zweite Operation war die Thyreoparathyreoidektomie (am 21. 2. 36). Bei nunmehr fehlender Schilddrüse und Nebenschilddrüse soll das normale Kohlehydratstoffwechselgleichgewicht wieder hergestellt und bei bestehendem Diabetes mellitus der Ausfall der Nebenschilddrüse kompensiert werden. Es wurde die Insulinmenge von Tag zu Tag gesteigert unter steter Kontrolle des Blutzuckers, später auch der Harnzuckerausscheidung. Mit A. T. 10 wurde versucht, den durch die Operation gesunkenen Ca-Spiegel auf normale Werte emporzudrücken. Das Fehlen der Schilddrüse wurde ausgeglichen durch regelmäßige Gaben von 1 g Thyreoidea siccata pulv. (Merck) wöchentlich.

Die erste Zeit nach der Thyreoparathyreoidektomie ist durch starke Schwankungen des Blutzuckers und des Calcium-Spiegels gekennzeichnet. Zuerst hatte ich den Eindruck, als ob hohe Calciumwerte niedrigen Zuckerwerten entsprächen und umgekehrt.

21. 2. 36. Thyreoparathyreoidektomie

23. 2. 36.	Serum-Zucker	(nüchtern)	450	mg%	:	Serum-Ca	7,8	mg%
26. 2.	„	„	„	200	„	„	„	9,1	„
27. 2.	„	„	„	400	„	„	„	8,2	„
4. 3.	„	„	„	600	„	„	„	7,0	„
5. 3.	„	„	„	280	„	„	„	8,7	„
9. 3.	„	„	„	188	„	„	„	9,0	„
11. 3.	„	„	„	600	„	„	„	8,3	„

Nachdem der Ca-Spiegel durch regelmäßige A. T. 10-Gaben eingestellt war, konnte ich bei Hyper- oder Hypokalcämien diese Beobachtung nicht mehr bestätigen. Immerhin verdient diese Zeit besondere Beachtung, und ich verweise hier nochmals auf die von Olmer und seinen Mitarbeitern gemachten Befunde, daß der Blutzuckerspiegel des Diabetikers umso mehr gesenkt wird, je größer die Hyperkalcämie ist.

Bis zur zweiten Operation hatte Lümmel die tägliche Futtermenge im allgemeinen ganz aufgefressen. Nach der Operation fraß Lümmel weniger, obgleich der Appetit zu Beginn der Fütterung der gleiche geblieben war wie vor der Operation. Das Tier verzehrte von der Tagesmenge, die in ihrer Gesamtmenge gegenüber der Zeit vor der Operation nicht verändert wurde, alles Fleisch, das es sich zwischen dem Mischfutter hervorsuchte. Etwa

ein Drittel des Mischfutters blieb zurück, da der Hunger offenbar gestillt war. Zum Zeitpunkt der Thyreoparathyreoidektomie war das Tier bereits ausgewachsen (14 Monate), sodaß die geringere Nahrungsaufnahme nicht zusammenhängen kann mit dem Ende der Wachstumszeit. Trotz geringerer Nahrungszufuhr sank das Körpergewicht nicht ab: Von Nov. 35 bis zur Operation am 21. 2. 36 dauernd um 15 kg. Diese Größenordnung wurde weiterhin bis Juni 36 gehalten, um dann langsam anzusteigen bis auf 17,3 kg Ende Juli 36.. Es ist nicht möglich, den Beweis zu erbringen, in wieweit dieses verminderte Nahrungsbedürfnis zusammenhängt mit der Schilddrüsen-Extirpation. Irgend ein Zeichen des Myxödems, z. B. eine Herabsetzung der Lebhaftigkeit trat nach der zweiten Operation nicht ein. Eine besondere Kontrolle des Grundumsatzes zur Dosierung des Schilddrüsenpulvers ist beim Hunde nicht erforderlich. Auffällig ist, daß trotz erniedrigter Nahrungszufuhr der Insulinbedarf Anfang April 36 wieder auf 38 E pro die ansteigt.

Die Ca-Werte blieben nach der Thyreoparathyreoidektomie solange unter der Norm, bis ich das A. T. 10, eine 0,3%ige ölige Lösung des Dihydrotachysterins, nicht mehr im Laufe des Vormittages, wie bei anderen Hunden, es vielmehr ab 20. 3. 36 mit etwa ½ Gramm Pankreon vermischt, zum Futter gab. Lümmel brauchte bedeutend größere Mengen A. T. 10 als ein Hund von gleicher Art und gleichem Gewicht. Sie erhielt vom 18. 3. ab für jeden Tag 1,5 ccm A. T. 10; hat sie vorher nur schlecht oder garnicht auf A. T. 10 reagiert, gingen die Calciumwerte vom 20. 3. an in die Höhe und selbst auf eine erhebliche Verminderung der Dosis auf tgl. 0,66 ccm (jeden dritten Tag 2,0 ccm) hielten sich die Werte weiter auf normaler Höhe. Dies beweist, daß jetzt das A. T. 10 besser resorbiert wurde (Kurve 1). Einen weiteren Beweis für diese Annahme glaube ich auch aus Kurve 2 erbringen zu können. Am 30. 5. und am 1. 6. 36 ist versehentlich mehreren Hunden das A. T. 10 zweimal gegeben worden. Während die nur thyreoparathyreoidektomierte Hündin Ami darauf von 10,2 auf 14,0 mg% im Calcium ansteigt, zeigt sich bei Lümmel keine Erhöhung des Calcium-Spiegels, sondern eine seiner typischen Schwankungen. Denn die zweite A. T. 10 - Gabe war nicht zum Futter, sondern ohne Pankreon zwischendurch gegeben worden. Infolgedessen erhielt Lümmel weiterhin regelmäßig das A. T. 10, während ich bei Ami eine Woche aussetzen mußte, um das Abklingen der Hyperkalcämie abzuwarten (Kurve 2).

Die ernsteste Gefahr, die diabetischen Hunden droht, ist eine

Infektion. Zwei Monate nach der Thyreoparathyreoidektomie brach bei Lümmel aus unbekannten Gründen die Endometritis aus. Das Kennzeichen war ein starkes Absinken des Ca-Spiegels.

Die Tage der beginnenden Endometritis zeige ich an einer Kurve der Zucker- und Ca-Werte (Kurve 3).

Dies bedeutet einen Mehrbedarf der nebenschilddrüsenlosen Tiere an A. T. 10 bei Infektionen. Ich sah meine Hauptaufgabe darin, die Ca- und Zuckerwerte auf möglichst physiologischer Höhe zu halten, um dadurch am ehesten die Infektion zu überwinden. Tatsächlich gelang dies auch, und nach 4 Wochen war die Endometritis anscheinend ausgeheilt. Da die Hartnäckigkeit dieser Erkrankung bekannt ist, war ein Rezidiv zu befürchten.

Zwei Monate nach Abklingen der Endometritis wurde das Tier läufig.

Ich zeige Eintritt und Verlauf der Läufigkeit an einer Kurve der Zucker-Ca-Werte mit entsprechenden Dosierungen (Kurve 4).

Um das Ereignis der Schwangerschaft an dieser Hündin zu studieren, unterließ ich die indizierte Extirpation des Uterus. Von Anfang Juni bis Anfang August 36 war das Allgemeinbefinden der Hündin sehr gut und nur durch den normalen Beginn der Läufigkeit etwas gestört. Ich ließ Lümmel decken, und eine weitere Zeit guten Allgemeinzustandes folgte. Wahrscheinlich kam es infolge der durchgemachten Endometritis nicht zur Schwangerschaft. Drei Wochen nach Beginn der Brunst, vielleicht durch diese und die Deckakte ausgelöst, flackerte erneut die Endometritis auf. Alte Verklebungen im Uterus hinderten zunächst den Abfluß von Eiter, sodaß die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt werden konnte. Erst am 3. 9., also 14 Tage nach den ersten Anzeichen des Endometritis-Rezidivs (Teilnahmlosigkeit, Unbehagen, Freßunlust), zeigte sich Eiterausfluß und die Krankheit nahm innerhalb von 3 Tagen einen foudroyanten Verlauf.

Zusammenfassung.

1. Es ist möglich, einen Hund ohne Bauchspeichel-, Schild- und Nebenschilddrüse am Leben zu erhalten.

2. Pankreaslose Hunde benötigen: Mehrmalige Fütterung am Tage mit Mischkost; entsprechende, über den Tag verteilte Insulingaben, häufige Kontrolle der Serum-Zucker-Werte; regelmäßige Messung der Zuckerausscheidung durch den Urin.

3. Nach Entfernung der drei Drüsen muß folgendes beachtet werden: Alle Maßnahmen für den pankreaslosen Hund; regelmäßige Gaben von Schilddrüsenpulver; regelmäßige Kontrolle der Serum-Calcium-Werte (Normalwert 9—11 mg%); exakte A. T. 10-Dosierung; A. T. 10 muß mit Pankreon vermischt zum Futter gegeben werden; genaue Gewichtskurve; regelmäßige Zufuhr der Vitamine; sorgfältigste Beobachtung und Pflege.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Holtz danken für seine Bereitwilligkeit, mir Thema und Arbeitsplatz zu überlassen.

Literaturverzeichnis.

Bodansky, Proc. of the soc. biol. a. med. 1923, Bd. 20 u. 21.

Burn und Marks, Journal of Physiology 1925, Bd. 60.

Coelko, Cpt. rend. Soc. Biol. Serie 119.

Duchenau, Cpt. rend. d. séance de t. soc. d. biol. 1924, Bd. 90.

Eppinger, Falta und Rudinger, Z. Klin. Med. 1908 u. 1909, Bd. 66 und 67.

Ferranini, Policlinico Sez. med. 42, 366 (1935).

Freise, Über partielle und totale Pancreasextirpationen, Diss. Berlin 1935.

Friedmann und Gottesmann, Proc. Society Experimental Biol. a. Med. Bd. 19.

Gerschmann und Marenzi, Cpt. rend. soc. Biol. Paris 1922 / 120.

Hefter, Handb. d. Pharmakologie, Erg. Werk. Bd. III: Wirkstoffe d. Nebenschilddrüse (Holtz).

Hirsch, Zeitschr. f. experm. Path. u. Therapie Bd. 3 u. 5 (1906 u. 1908).

Holtz, Gissel, Rossmann, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie, 242 S. 521 (1934).

Houssay und Samertino, Cpt. rend. Soc. Biol. Paris 120.

Katsch, Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden / Abderhalden Abt. IV, Teil 6, 2 (1932).

Kraus, Zieglers Beiträge 1921 Bd. 68.

Lorand, Cpt. rend. d. t. soc. d. biol. Bd. 56 (1904).

Macleod, Carbohydrate Metabolisme and Insulin (Springer 1927).

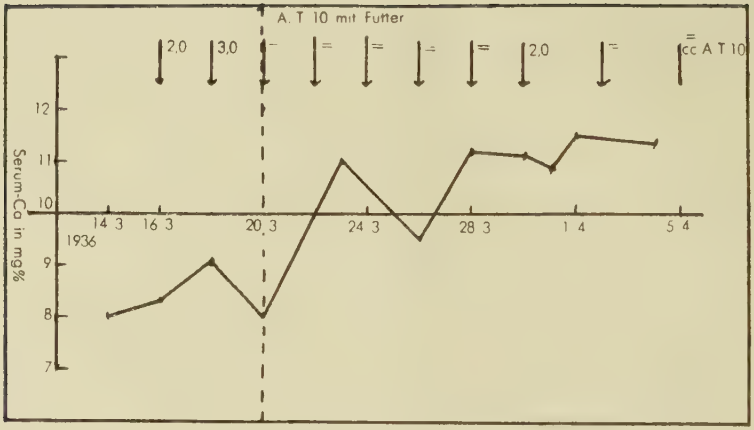
Marx, Hellmut, Der Wasserhaushalt des Menschen, Springer 1935.

Pirera, Ztschr. Blatt f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 16. 1905.

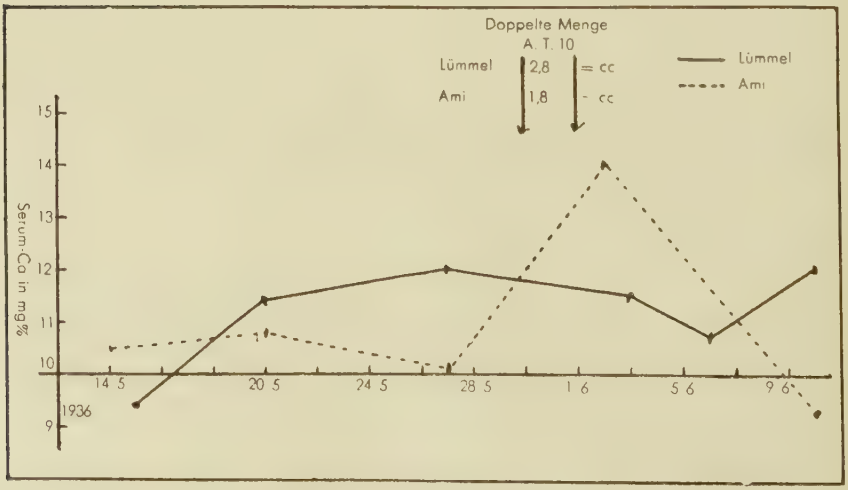
Olmer, Paillas und Sienasi, Cpt. rend. Soc. Biol. Paris 119 (1935)

Russel und Wilder, Total Thyreoidectomy in Diabetes mellitus, Endocrinologie 1930 Vol. 18, No. 4.

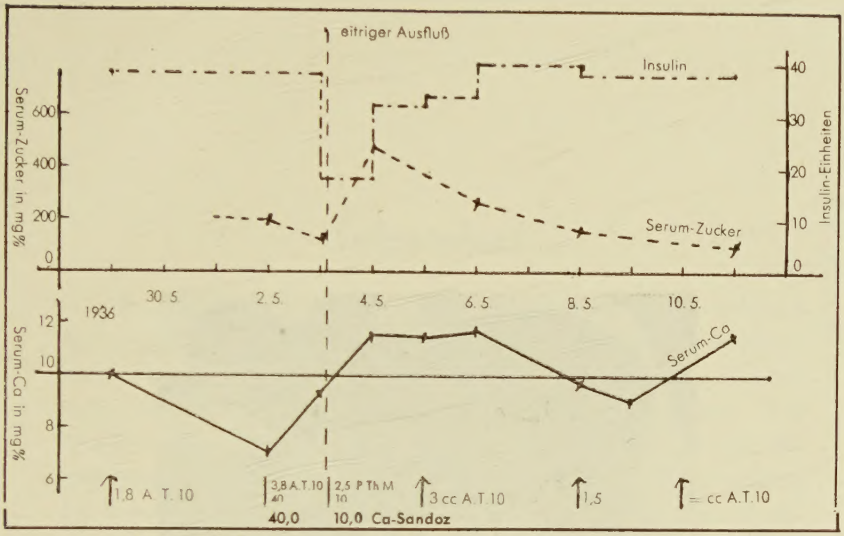
Underhill und Saiki, Journ. of Biol. Chemistry Bd. 1, 1908.



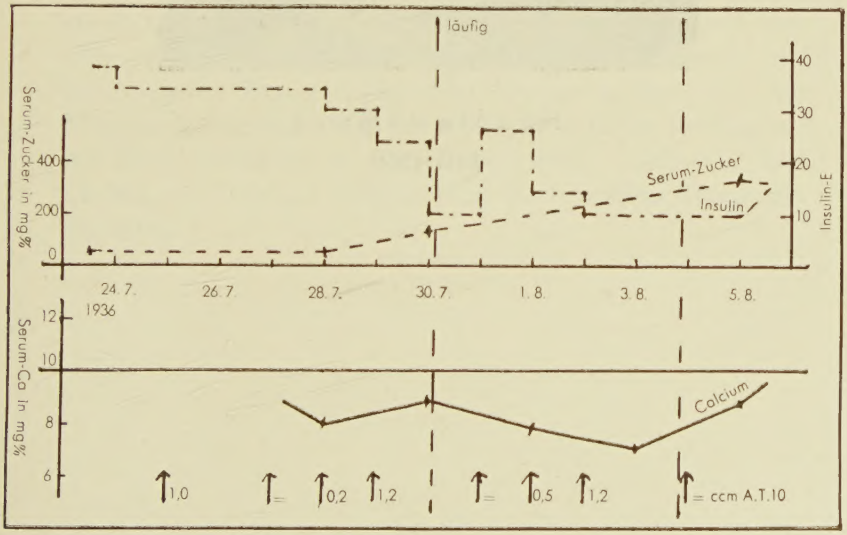
Kurve 1. Veränderung der Ca-Kurve, nachdem A. T. 10 mit Futter zusammen gegeben wird.



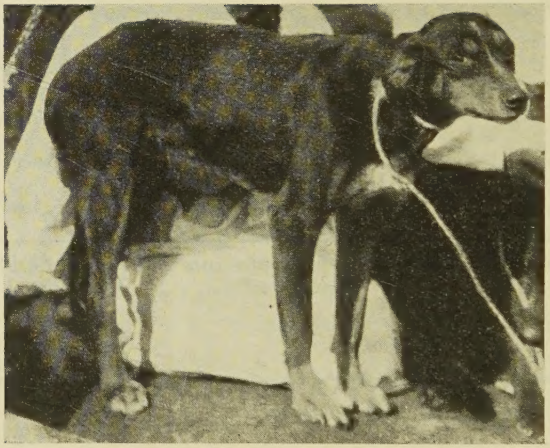
Kurve 2. Ca-Kurve von Lümmel und Ami bei versehentlicher, doppelter A. T. 10-Gabe (vgl. Text).



Kurve 3. Zucker- und Calcium-Kurve bei beginnender Endometritis.



Kurve 4. Zucker- und Calcium-Kurve während der Läufigkeit.



Hündin Lümmel
Juli 1936

Lebenslauf.

Ich, Annemarie Margot Koinzer wurde als ältestes Kind des jetzigen Pfarrers in Kalzig, Kreis Züllichau-Schwiebus, Johannes Koinzer und seiner Ehefrau Luise, geb. Bock, am 25. Juni 1911 in Norderney geboren. Am Realgymnasium in Züllichau bestand ich 1930 meine Reifeprüfung. Nach einem Philologie-Studium von 3 Semestern in Bonn, München und Greifswald begann ich das Medizinische Studium in Greifswald, wo ich 1933 die ärztliche Vorprüfung bestand. An der Friedrich-Wilhelm-Universität in Berlin beendete ich mein Studium im Februar 1937. Seit Anfang 1935 habe ich im Laboratorium (Prof. Dr. med. et. phil. F. Holtz) der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité experimentell-chirurgische Arbeiten gemacht, aus denen meine Dissertationsarbeit hervorgegangen ist. Als Medizinalpraktikant war ich erst 6 Monate im Seehospital Nordheim-Stiftung in Sahlenburg über Cuxhaven, und ich bin am jetzigen Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Harburg.